

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE

N° 74

**MODIFICATIONS
DE LA FLORE MICROBIENNE
INTESTINALE AÉROBIE DU COBAYE
SOUS L'ACTION
DE DIVERS ANTIBIOTIQUES**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier
le 22 juillet 1952

PAR

FRANCIS MAURY

*Elève à l'Ecole du Service de Santé Militaire
Né à Perpignan (Pyr.-Or.) le 14 décembre 1925
Diplômé de Médecine Exotique
Diplômé de Sérologie*

pour obtenir le Grade de DOCTEUR EN MEDECINE

<i>Examineurs de la Thèse :</i>	{	MM. CARRÈRE, Professeur <i>Président</i>	{	<i>Assesseurs</i>
		JANBON, Professeur		
		BALMÈS, Agrégé.		
		NÈGRE Agrégé.		

J. RESCHLY - Imprimerie de la Presse - Montpellier.

1952

**MODIFICATIONS
DE LA FLORE MICROBIENNE
INTESTINALE AÉROBIE DU COBAYE
SOUS L'ACTION
DE DIVERS ANTIBIOTIQUES**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier
le 22 juillet 1952

PAR

FRANCIS MAURY

Né à Perpignan (Pyr.-Or.) le 14 décembre 1925

Elève à l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé de Médecine Exotique

Diplômé de Sérologie

pour obtenir le Grade de DOCTEUR EN MEDECINE

*Examineurs
de la Thèse :*

MM. CARRÈRE, Professeur *Président*
JANBON, Professeur
BALMÈS, Agrégé.
NÈGRE, Agrégé.

Assesseurs

IMPRIMERIE RESCHLY
3, rue Jardin-Martel - Montpellier

1952

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. CARRERE,
*Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine
de Montpellier,*

qui nous a accueilli avec une extrême bienveillance dans
son laboratoire.

Il a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse
et nous a guidé tout au long de l'élaboration de ce
travail.

Nous le prions d'agréer l'expression de notre gra-
titude et de notre profond respect.

A NOTRE JURY :

MONSIEUR LE PROFESSEUR JANBON,

Nous avons bénéficié de la clarté de son enseignement. Il nous fait le grand honneur d'être parmi nos juges. Qu'il veuille trouver ici l'expression de nos vifs remerciements.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BALMES,

Nous le remercions sincèrement d'avoir bien voulu faire partie de notre jury.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ NÈGRE,

Toujours bienveillant envers nous, nous l'assurons de notre respectueuse reconnaissance.

A MES MAÎTRES

DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX DE MONTPELLIER,
DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX DE LYON,
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE.

A MADemoisELLE LE DoctEUR LABRAQUE-BORDENAVE,

*Chef des Travaux Pratiques de Microbiologie
à la Faculté de Médecine de Montpellier*

A MoNSIEUR LE DoctEUR J. ROUX,

*Assistant de Microbiologie
à la Faculté de Médecine de Montpellier*

A LA MEMOIRE DE MES AINES

DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE
TOMBÉS AU CHAMP D'HONNEUR

A MES CHEFS

DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A MONSIEUR LE MÉDECIN COMMANDANT ESCOURROU

AU PERSONNEL DU LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

INTRODUCTION

Parmi les antibiotiques d'origine fongique utilisés dans la thérapeutique des maladies infectieuses, on a de plus en plus fréquemment recours aux antibiotiques actifs par voie orale : chloramphenicol, auréomycine, terramycine. Ceux-ci éliminés par voie digestive ont une action certaine sur la flore microbienne intestinale.

L'intestin en communication facile et constante avec le milieu extérieur est on le sait, envahi par de nombreuses espèces microbiennes par apports extérieurs dès les premiers jours après la naissance.

Les bactéries peu nombreuses dans l'intestin grêle, très nombreuses dans le gros intestin, élaborent des diastases actives sur les polypeptides. Ces derniers seront de ce fait transformés en acides aminés, action identique à celle des enzymes contenus dans les sucs digestifs. Sans doute, d'après de nombreuses expériences, la vie aseptique est-elle possible, il n'en reste pas moins que des bacilles du groupe des coliformes synthétisent certaines vitamines : vitamines du groupe B, vitamine K, absolument nécessaires à l'organisme. D'autre part, au niveau du coecum les microbes anaérobies sont les agents actifs de la putréfaction intestinale, celle-ci s'accompagne de production de substances diverses plus ou moins nocives : indol, scatol, ptomaine, ammoniaque...

Les bactéries saccharolytiques, de leur côté, dégradent les hydrates de carbone en acides lactiques et butyriques, en anhydride carbonique et en hydrogène.

C'est pourquoi les modifications de la flore microbienne intestinale peuvent créer certains troubles de la nutrition : carences, avitaminoses ou des auto-intoxications. Sans vouloir aller aussi loin que

Metchnikoff, on peut donc affirmer que la flore bactérienne intestinale joue un rôle très effectif. Toute modification de cette flore pourra se traduire en bien, ou en mal, par des répercussions sur l'organisme lui-même.

Il existe, très certainement, un équilibre entre les microbes constitutifs de la flore intestinale résultant d'interactions enzymatiques favorisantes ou empêchantes. Sous l'action des antibiotiques, il y aura destruction de cet équilibre. La flore microbienne sera modifiée. Certains germes doués de résistance à l'antibiotique seront favorisés par rapport à leurs antagonistes moins résistants. (BRISOU et ARDISSON, 1.)

Il en résulte souvent des conséquences graves, parfois mortelles pour l'organisme. De nombreuses constatations cliniques en apportent les preuves. Citons simplement :

— Des accidents digestifs en cours de traitement par la terramycine (JANBON, 2.)

— Le collapsus chloromycétinique (JANBON, 3 ; ANDRIEU, 4 ; SOREL, 5).

Il nous a paru utile de choisir comme sujet de thèse un travail expérimental ayant pour but d'élucider l'action de quelques antibiotiques sur la flore bactérienne intestinale aérobie du cobaye.

Apportant une modeste contribution à la recherche dans un domaine qui a déjà fait l'objet de nombreux travaux, nous avons choisi la terramycine, l'auréomycine, la chloromycétine.

Pour l'exposition de notre travail, nous allons suivre le plan ci-dessous :

- I. — Le premier chapitre sera consacré au protocole expérimental adopté comportant la description des techniques utilisées.
 - II. — Dans les chapitres suivants nous envisagerons l'étude successive de l'action de chaque antibiotique.
 - III. — Enfin dans un dernier chapitre, nous donnerons une conclusion générale.
-

CHAPITRE PREMIER

METHODE D'EXPERIMENTATION

I. — CHOIX DU NOMBRE DES COBAYES :

5 ou 10 cobayes par série. Chaque cobaye d'un poids compris entre 300 et 500 grammes et pris dans le même sexe, mâle ou femelle.

II. — OBSERVATIONS CONCERNANT LA NOTATION DE LA VARIATION DE POIDS :

Chaque bête est pesée le premier jour du traitement. Toutes les pesées ultérieures, tous les 4 jours, sont faites à la même heure : (14 h.) pour éviter toute erreur.

III. — HÉMATOLOGIE :

On prélève du sang au lobule de l'oreille pour faire :

- 1° une numération globulaire ;
- 2° une formule sanguine.

On suivra les variations hématologiques tous les 4 jours. Nous précisons qu'un examen est réalisé le premier jour, avant toute administration d'antibiotique.

IV. — MODE D'ADMINISTRATION DE L'ANTIBIOTIQUE :

Dose uniforme de 30 mg par jour — en suspension aqueuse — en 2 prise « per os » (matin et soir). Dose correspondant à la dose thérapeutique utilisée en clinique.

A la première série (terramycine) l'administration en fut faite par sondage gastrique. Cette méthode qui nous valut, d'ailleurs, un accident regrettable par perforation (1 cobaye mort) nous incita à renoncer par la suite à ce mode d'introduction. Nous adoptâmes alors (séries auréomycine et chloromycétine) un « goutte à goutte » buccal.

V. — EXAMENS COPROLOGIQUES.

A) Réalisation :

- 1° Avant antibiotique ;
- 2° En cours d'expérimentation à raison d'un examen tous les jours ou tous les 2 jours suivant le cas.

B) Technique utilisée :

1° Crottes recueillies dans un cristalliseur nettoyé minutieusement (javellisation) ;

2° Emulsion dans l'eau salée. Isolement sur une boîte de gélose lactosée au rouge de phénol, selon la technique habituelle, pour avoir des colonies isolées ;

3° Mise à l'étuve (37°) des boîtes de Pétri ;

4° Après un séjour de 24 à 48 heures à l'étuve, repiquage des colonies sur bouillon gélosé ;

5° Identification des souches isolées :

- aspect macroscopique sur gélose ;
- coloration par la méthode de Gram ;
- propriétés biochimiques.

Sucres :

a) Attaque du glucose et du lactose. Celle-ci a été étudiée :

- 1° sur eau peptonée, lactosée, au rouge de phénol ; ;
- 2° sur le milieu de Hajna que présente le gros avantage de montrer à la fois la fermentation du glucose, du lactose, le dégagement de gaz et la formation d'hydrogène sulfuré (SH²).

b) Attaque des autres sucres :

- 1° sur eau peptonée sucrée indicateur coloré ;
- 2° sur milieu « mannite mobilité ».

Formation d'indol. — Nous avons utilisé la réaction de Sal-kowski classique sur eau peptonée fabriquée avec une peptone exempte d'indol.

Uréase. — Nous utilisons, pour rechercher l'uréase, le milieu de Fergusson.

Test au rouge de méthyle. — Nous avons utilisé le milieu de Clark et Lubs.

Réaction de Voges Proskauer. — Suivant la technique de O'Meara.

Utilisation des citrates. — Seul le milieu de Koser a été utilisé.

Milieu à l'azide de sodium. — Ce milieu nous a permis d'identifier les entérocoques.

Staphylocoques. — L'identification des staphylocoques a reposé sur 2 tests :

-- culture sur milieu hypertonique mannité (Chapman) ;

— test à la coagulase.

— *Caractères antigéniques.*

Séro-identification à l'aide d'un immun sérum.

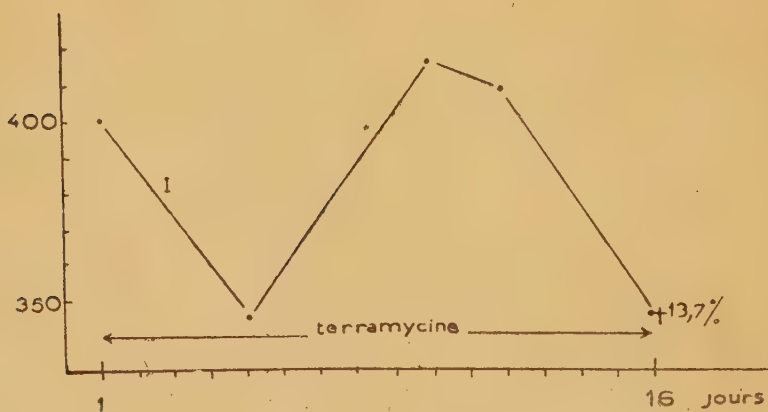
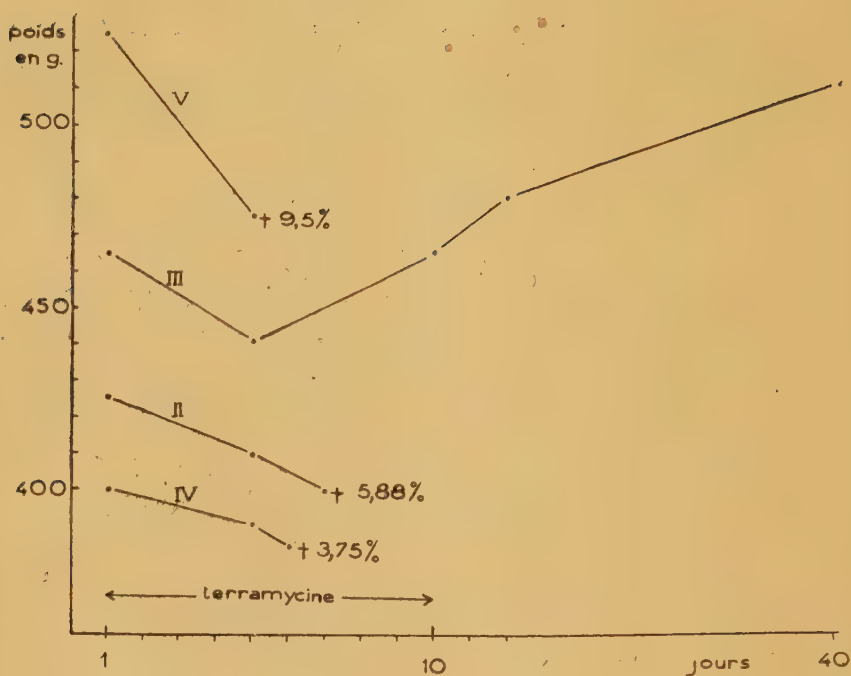


TABLEAU I. — TERRAMYCINE

Variation des poids

CHAPITRE II

ACTION DE LA TERRAMYCINE

Pour cette expérimentation nous avons pris un lot de 5 cobayes.

Après une période d'observation de 12 jours nous avons administré, à chaque cobaye, une dose d'antibiotique de 30 mg (dose journalière) pendant 10 jours.

Pour la clarté de notre exposé voici, dans l'ordre, les observations faites et les résultats recueillis.

- I. — Etude de la variation du poids des animaux traités.
- II. — Modification de la flore intestinale aérobie pour l'ensemble des cobayes de la série.
- III. — Etude de chaque cobaye.
- IV. — Conclusions et discussion.

I. — ETUDE DE LA VARIATION DU POIDS DES ANIMAUX TRAITÉS.

Nous avons concrétisé cette variation sous forme de graphique annexé ci-contre (tableau 1).

De l'examen du tableau, dont mention vient d'être faite, nous constatons une chute de poids très nette entre le premier et le cinquième jour de la thérapeutique.

Pour 3 cobayes, cette chute a précédé l'exitus.

Le cobaye III a, d'abord maigri de 25 g, puis, il est remonté progressivement pour atteindre son poids initial au dixième jour du traitement.

Le cobaye I a présenté au dixième jour une pointe de poids, puis aussitôt après, nouvelle chute jusqu'à l'exitus accidentel (par perforation gastrique). Il est noter que pour ce dernier la terramycine n'a pas été arrêtée au dixième jour.

II. — MODIFICATIONS DE LA FLORE INTESTINALE AÉROBIE POUR L'ENSEMBLE DES COBAYES DE LA SÉRIE.

Le tableau ci-contre (T. 2) donne les résultats pour dix examens. Chaque chiffre indique le nombre de fois où le germe a été décelé.

Nous constatons la persistance des coliformes au cinquième jour, leur diminution entre le sixième et le huitième jour et leur disparition après le huitième jour. Au quinzième jour ils n'étaient pas encore reparus.

Le *Streptococcus fecalis* diminue, puis réapparaît avec une grande fréquence.

Le *Fecalis alcaligènes* n'est plus retrouvé.

Le *Proteus* qu'on trouvait dans les selles avant la terramycine est constant dès le lendemain du traitement.

Le staphylocoque blanc disparaît puis réapparaît dès qu'on cesse le traitement.

D'autre part, nous avons trouvé un staphylocoque doré non pathogène (mannite plus, coagulase moins) 3 jours après le début de l'expérimentation.

REMARQUE. — Avant la prise d'antibiotique on trouvait aux isollements un assez grand nombre de colonies microbiennes. Sous l'action de la terramycine nous avons noté leur augmentation considérable (les dilutions de matières étant identiques).

III. — ETUDE DE CHAQUE COBAYE.

Signalons en premier lieu — et cette remarque sera valable pour tous les cobayes observés dans la série — que nous avons constaté une perte de l'appétit ; animaux hérissés et en boule.

TABLEAU 2. — TERRAMYCINE
Modifications de la flore

	AVANT TERRA- MYCINE	PENDANT TERRAMYCINE			APRÈS TERRA- MYCINE
		2°-5° jour	6°-8° jour	9°-10° jour	
Coliformes	4	4	2	0	0
Paracoli	0	1	0	0	0
Enterocoque	5	4	10	10	10
Fecalis Alcaligénès	4	0	0	0	0
Proteus	4	10	10	10	10
Staphylocoque B	10	1	0	0	1
— C	1	0	0	0	0
— D	0	2	0	0	0
Staphylocoque pathogène	0	0	0	0	0
Diphtérimorphes	2	0	0	0	0

N.B. — 1° Antibiotique administré pendant 10 jours.

2° Les chiffres placés dans les colonnes indiquent le nombre de fois où le germe a été décelé pour 10 examens.

a) *Cobaye n° 1* — Ce dernier présente le troisième jour un staphylocoque doré non pathogène.

Les coliformes disparaissent au quatrième jour de traitement. L'antibiotique est administré pendant 16 jours. Le cobaye meurt accidentellement (perforation) à l'expiration de ce délai. Pesé lors de la mort, nous notons une perte de poids de 13,7 %.

L'autopsie effectuée aussitôt après ne permet de déceler que la lésion de perforation gastrique, en dehors de toute autre lésion macroscopique. Nous avons par la même occasion, pratiqué une hémoculture (sang contenu dans le cœur) complétée par une culture du foie, de la rate, des urines.

Toutes ces cultures se sont révélées négatives.

b) *Cobaye n° 2*. — Nous avons noté la disparition des coliformes sous l'action de la terramycine, dès le premier jour.

Ce cobaye meurt après 6 jours complets de traitement. Dans ce court intervalle de temps nous enregistrons une perte de poids de 5,88 %.

A l'autopsie aucune lésion macroscopique n'est mise en évidence.

Les cultures du sang du cœur, du foie, de la rate sont négatives. Les urines prélevées dans la vessie montrent, après isolement, un *paracoli* à tendance *Proteus*.

c) *Cobaye n° 3*. — Ce cobaye présente dans ses selles des coliformes au deuxième, quatrième et cinquième jour de traitement. Puis on note leur disparition brusque.

L'antibiotique lui est administré pendant 10 jours consécutifs. Cinq jours après l'arrêt du traitement (quinzième jour) les coliformes n'avaient pas fait leur réapparition, tandis qu'entérocoques et *Proteus* persistaient.

Par contre les staphylocoques blancs, dont on avait noté la disparition dès le deuxième jour, réapparaissent 24 heures après l'arrêt du médicament.

Le poids de l'animal qui était au départ de 465 g tomba à 440 g 5 jours après et revint au poids initial (465 g) au dixième jour.

A la fin d'une période d'observation de *un mois* à laquelle fut soumis ce cobaye (après cessation du traitement) nous pûmes noter les points suivants :

1° Le poids qui était, comme nous venons de l'indiquer ci-dessus, de 465 g au dixième jour, atteint 510 g en fin d'observation ;

2° L'hémoculture pratiquée fut négative ;

3° Deux séro-diagnostic réalisés selon la technique classique (24 heures à l'étuve à 37° — antigènes : *Proteus*, entérocoque isolés des crottes) se révélèrent négatifs.

d) *Cobaye n° 4.* — Nous notons la persistance des coliformes après l'administration de l'antibiotique.

Les entérocoques, *Fecalis alcaligenes*, et staphylocoques blancs, disparaissent après un jour de traitement.

Les *Proteus*, dont on avait décelé la présence *une seule fois* pendant la période d'observation, font leur apparition dès le lendemain de l'absorption de la terramycine et sont constatés dans tous les examens ultérieurs.

Ce cobaye meurt le sixième jour. A l'autopsie il accuse une perte de poids de 3,75 %. Par ailleurs pas de lésion macroscopique.

Cependant dans le sang du cœur, le foie, les poumons, les urines nous notons la présence de *Proteus mirabilis* et d'entérocoques.

e) *Cobaye n° 5.* — Ce cobaye n'a jamais présenté de coliformes au cours des divers examens effectués dans la période d'observation et dans celle du traitement.

Fecalis alcaligenes et staphylocoques blancs disparaissent après un jour d'action du médicament.

L'entérocoque persiste.

Le *Proteus*, qui ne fut jamais trouvé dans la période d'observation, apparaît au troisième jour.

Au troisième jour aussi, nous notons la présence de staphylocoque doré non pathogène (mannite plus, coagulase moins). Ce cobaye meurt le cinquième jour, en présentant un amaigrissement de 9,5 %.

A l'autopsie pas de lésion décelable à l'examen macroscopique, nous avons pratiqué une hémoculture avec résultat négatif.

Par contre, dans le foie nous avons mis en évidence la présence de *Proteus mirabilis* et d'entérocoques. Ce qui semble indiquer une certaine efficacité de la barrière hépatique.

IV. — CONCLUSIONS ET DISCUSSION.

Au terme de l'expérimentation concernant la première partie (Terramycine) trois points retiennent tout particulièrement notre attention. Nous allons les examiner.

a) *Commentaire comparatif sur la variation du poids — valeur déductive.*

Hormis la constatation d'un léger état de dénutrition, celui-ci n'a jamais évolué vers la cachexie comme l'ont relaté CARRÈRE et ROUX (6).

Ceux-ci ont observé des amaigrissements compris entre 12 % et 40 %.

En ce qui nous concerne la perte de poids relevée atteint 13,7 % au maximum après 16 jours de terramycine et exitus accidentel (cobaye n° 1), le minimum se situant à 3,7 % (cobaye n° 4).

A quoi peut-on attribuer la différence des résultats que nous venons d'indiquer à titre comparatif ?

Contrairement au fait signalé par les auteurs précités il ne paraît pas ressortir que le dixième jour de traitement à la terramycine soit un stade irréversible pour les cobayes (tendance vers la cachexie et la mort). Voir à ce sujet courbes I et III du tableau 1.

On peut émettre l'hypothèse que cette même différence de résultats pourrait être attribuée aux conditions différentes de leur expérience (cobayes très mal nourris et expériences se situant en été ?)

b) *Considérations sur la flore microbienne.*

Quel a été, ici, le rôle joué par les bactéries du genre *Proteus* ?

S'il y avait état cachectique, on aurait pu penser que le *Proteus* par son action protéolytique a entravé l'absorption des acides aminés.

Dans notre expérimentation :

1° Nous avons décelé la présence de *Proteus* avant administration de l'antibiotique chez 4 cobayes sur 5.

Alors que, depuis les travaux de Paul GIROUD et S. TANNENBAUM (7), nous savons que la flore intestinale des cobayes est dépourvue de *Proteus*.

2° Chez un cobaye, sous l'action de la terramycine, il y a eu sélection d'une flore nouvelle d'emblée et naturellement résistante à

l'antibiotique (BRISQ, 8), un bacille du genre *Proteus* testé à la terramycine par la méthode des dilutions progressives a résisté à plus de 500 γ d'antibiotique par cm^3 .

Ainsi le *Proteus* n'est pas un hôte habituel résidant du tube digestif d'un cobaye. C'est un passager « transient » qui, sous l'action de l'antibiotique va pulluler.

3° Les 4 premiers jours du traitement, la flore fécale paraît être assez bien équilibrée, persistance des coliformes et pullulation du *Proteus*).

Ainsi, lorsque le *Proteus* est absent avant antibiotique, nous avons constaté un amaigrissement de 10 % environ. Lorsque ce même germe préexiste avant traitement nous constatons un très faible amaigrissement. Dans ces conditions le *Proteus*, habituellement bactérie protéolytique et putréfiante a, par suite de potentialité enzymatique mixte, changé d'orientation pour avoir une action fermentative.

Et, par ailleurs, nous connaissons, depuis les expériences de COHENDY (9) et METCHNIKOFF (10) le rôle qu'il faut attacher aux diastases intestinales capables de suppléer les enzymes microbiennes dans « la vie sans microbes ».

Poursuivons maintenant l'étude du cas des coliformes. Nous avons déjà signalé plus haut leur disparition progressive à partir du sixième jour et leur disparition totale au neuvième jour. Signalons à ce sujet des constatations analogues à propos de la streptomycine (11).

Un coliforme testé au huitième jour à la terramycine, par la méthode des dilutions progressives a eu sa culture inhibée entre 62,5 et 125 γ par cm^3 , tandis que le *Proteus* testé dans les mêmes conditions résistait à 1.000 γ par cm^3 .

Quant au *Streptococcus fecalis* nous trouvons comme sensibilité 15,62 et 31,25 γ par cm^3 .

Reprenons le chiffre d'inhibition du coliforme qui nous paraît très élevé par comparaison avec les résultats trouvés par JANBON, BERTRAND, SALVAING, ROUX (2) : 0,3 - 50 γ par cm^3 .

Tandis que pour GOCKE Thomas, JACKSON Georges, WILCOX Clare, FINLAND (12) les chiffres sont les suivants :

E. Coli : 6,3 - 200 γ par cm^3 .

Aerobacter aerogenes : 12,5 - 400 γ par cm^3 .

qui se rapprochent de ceux que nous avons trouvés.

En conséquence nous pouvons dire que les coliformes habituellement sensibles, peuvent présenter des éléments résistants.

Au troisième jour nous avons isolé chez 3 cobayes sur 5 des staphylocoques dorés non pathogènes (mannite plus, coagulase moins). Ceux-ci n'ont pas été retrouvés par la suite.

CARRÈRE et ROUX (6) ont, au cours de leurs expériences, trouvé au deuxième jour un staphylocoque doré pathogène entérotoxique.

Tandis que DI CAPRIO, L.-A. RANTZ (13) signalent que la flore normale éliminée est remplacée par des levures et des staphylocoques dorés (coagulase moins).

c) *Synthèse des diverses remarques faites sur les cobayes « post mortem ».*

Sur 5 cobayes un seul a survécu, les 4 autres sont morts en cours de traitement.

Chez l'un d'eux, la mort est imputable à une perforation accidentelle. La recherche systématique de germes dans le sang et les autres organes a été négative.

Pour 2 autres cobayes morts, aucun germe ne put être mis en évidence dans le sang et les organes, exception faite pour le foie de l'un d'eux (cobaye n° 5) qui renfermait du *Proteus mirabilis* et de l'entérocoque.

Le cobaye n° 4 a présenté du *Proteus mirabilis* et de l'entérocoque dans tous les organes et le sang.

Le cobaye qui a survécu a résisté à une dose totale de 3 g de terramycine (30 mg par jour pendant 10 jours). Un séro-diagnostic pratiqué avec le sérum dudit cobaye un mois environ après la cessation du traitement n'a pas mis en évidence la présence d'anti-corps agglutinants vis-à-vis des antigènes suivants : *Proteus*-entérocoque (isolés des fèces de ce cobaye).

Dans ce cas quel a été le processus de défense contre l'exaltation du microbisme intestinal ? tissulaire ?

Dans 3 cas comment pouvons-nous expliquer la mort des cobayes ?

Proteus et entérocoque peuvent franchir la muqueuse intestinale (14). Ils seront bloqués au niveau du foie (cobaye n° 5).

Cependant la barrière hépatique peut être franchie à son tour et les germes se dissémineront dans tout l'organisme entraînant la mort par septicémie (cobaye n° 4). Avec RENOUX (15) nous admettons le rôle efficient joué par le *Proteus* dans cet état.

Par 2 fois les causes de la mort ne peuvent être rattachées à un état septicémique. On peut alors penser qu'intervient ici une imprégnation toxique de l'organisme par :

1° *des toxines bactériennes*. — Sous l'action de la terramycine il va se produire une lyse des coliformes et libération d'endotoxines ;

2° *des substances toxiques*. — Le *Proteus* pullulant dans l'intestin va favoriser la formation de substances toxiques. Ce ne sont point des toxines, mais des produits chimiques dérivés de la transformation des albumines.

On trouverait des amines voisines de la ptomaïne, des leucomaines et en particulier de l'éthylène-diamine, de la triméthylamine (CARBONE).

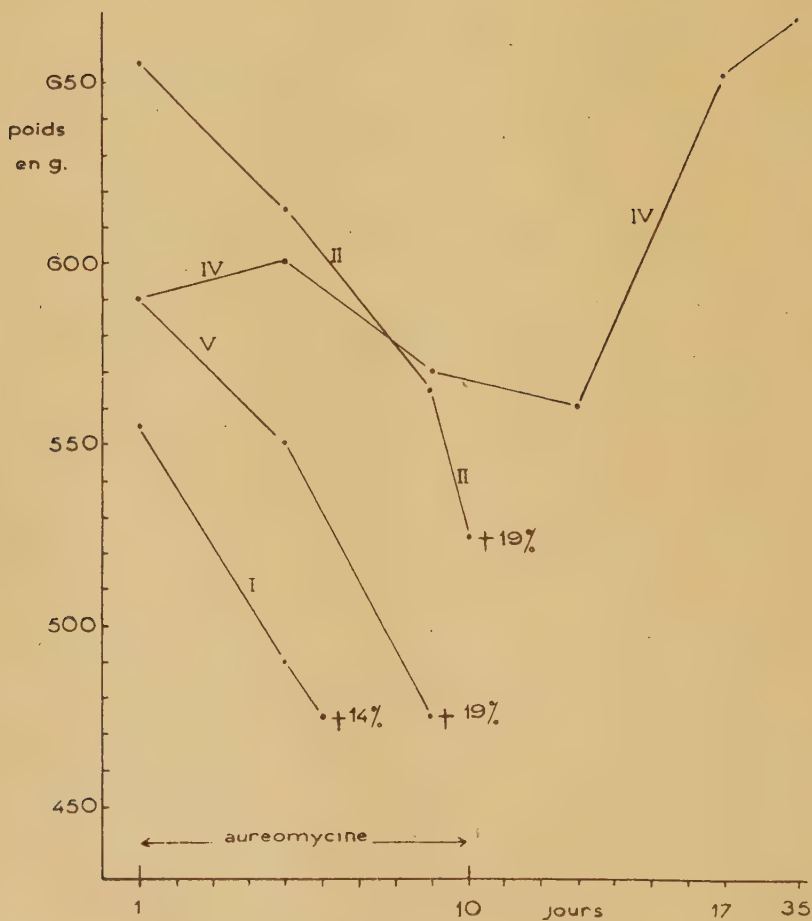


TABLEAU 3 .— AUREOMYCINE

Variation des poids

CHAPITRE III

ACTION DE L'AUREOMYCINE

Pour l'étude de l'action de l'auréomycine qui va suivre, nous avons adopté le même protocole expérimental qu'au chapitre II (terramycine).

Dans une période d'observation préalable nous avons étudié la flore intestinale aérobie normale d'un lot de 5 cobayes.

La veille du jour où nous devons commencer le traitement, un des cobayes (n° 3) est mort en présentant du staphylocoque doré pathogène dans ses crottes.

De ce fait nous avons continué nos expériences avec 4 cobayes.

La posologie de l'antibiotique reste identique (30 mg par jour en 2 prises « per os » pendant 10 jours).

I. — ETUDE DE LA VARIATION DU POIDS DES ANIMAUX TRAITÉS.
(Voir le tableau 3 donnant le graphique de cette variation.)

a) Nous remarquons une chute de poids très nette pour les cobayes :

n° 1 : 14 %.

n° 2 : 19 %.

n° 3 : 19 %.

TABLEAU 4. — AUREOMYCINE.
Modifications de la flore

	AVANT AUREO- MYCINE	PENDANT AUREOMYCINE				APRÈS AUREO- MYCINE	
		2 ^e j.	4 ^e j.	6 ^e j.	9 ^e j.	11 ^e j.	16 ^e j.
Coliformes	1	0	0	0	0	0	0
Entérocoque	9	8	10	10	10	10	10
Protéus	0	5	5	8	10	10	10
Staphylocoques	B	6	5	0	0	0	0
	C	1	0	0	0	0	0
	D	0	0	0	0	0	0
Bacilles à Gram + . .	6	7	0	0	0	0	0
Diphthérimorphes . . .	4	0	0	0	0	0	0

N.B. — a) Antibiotique administré pendant 10 jours.

d) Les chiffres placés dans les colonnes indiquent le nombre de fois où le germe a été décelé pour 10 examens.

b) Cas du cobaye n° 4. — Celui-ci ne commence à maigrir qu'après 5 jours de thérapeutique. A la fin du traitement il n'avait maigri que de 22 g environ (3,7 %).

Au treizième jour l'amaigrissement total était de 30 g seulement. Puis son poids suit une courbe ascendante et au trente-cinquième jour dépasse, même celui du départ (poids initial 590 g).

II. — MODIFICATIONS DE LA FLORE INTESTINALE AÉROBIE POUR L'ENSEMBLE DES COBAYES DE LA SÉRIE.

Le tableau 4 ci-contre nous donne les résultats pour l'ensemble des cobayes. Chaque chiffre indique le nombre de fois où le germe a été décelé pour 10 examens.

Comme avec la terramycine nous avons remarqué le même phénomène : une augmentation considérable du nombre de colonies microbiennes sous l'action de l'antibiotique (auréomycine).

Cette série de cobayes s'est caractérisée par un très faible pourcentage de coliformes avant antibiotique. Dès l'administration de celui-ci nous notons leur disparition totale.

L'entérocoque, rencontré avec une très grande fréquence, est devenu constant à partir du quatrième jour du traitement. On peut même noter sa prédominance sur l'ensemble de la flore.

Le *Proteus*, non rencontré à l'état normal, fait son apparition dès le deuxième jour, augmente de fréquence et devient constant au neuvième jour. Soulignons sa persistance cinq jours après la cessation de l'auréomycine.

Nous constatons la disparition rapide des bactéries suivantes : staphylocoques, bacilles à Gram positif (non identifiés) et diphtériomorphes.

III. — INFLUENCE DE L'AURÉOMYCINE SUR L'HÉMATOPOÏÈSE.

Les recherches hématologiques que nous avons effectuées ne montrent aucune modification survenue au milieu sanguin.

Les résultats sont exposés au tableau 5.

**TABLEAU 5. — Action de l'auréomycine
sur les organes hématopoïétiques**

COBAYES			PENDANT AUREOMYCINE			APRÈS AUREOMYCINE					
Premier jour			Cinquième jour			Neuvième jour			Treizième jour		
I	G.R. : 5.800.000	P.N. 70	G.R. : 5.400.000	P.N. 72							
	G.B. : 8.500	Ly. 24	G.B. : 9.100	Ly. 18							
		M.M. 2		M.M. 6							
		M. 4		M. 4							
II	G.R. : 6.200.000	P.N. 53	G.R. : 5.600.000	P.N. 72	G.R. : 6.600.000	P.N. 77					
		Ly. 36		Ly. 14		Ly. 15					
	G.B. : 13.200	M.M. 5	G.B. : 12.500	M.M. 4	G.B. : 15.600	M. 8					
		Plasmo 1		M. 5							
III	G.R. : 5.500.000	P.N. 31	G.R. : 6.200.000	P.N. 70	G.R. : 6.800.000	P.N. 55	G.R. : 6.700.000	P.N. 43			
		P.E. 1		Ly. 22		Ly. 35		Ly. 40			
	G.B. : 8.000	Ly. 62	G.B. : 12.000	M.M. 3	G.B. : 13.400	M.M. 5	G.B. : 14.400	M.M. 8			
		M. 4		M. 5		M. 5		M. 9			
IV	G.R. : 5.080.000	P.N. 37	G.R. : 6.000.000	P.N. 56							
		P.E. 1		Ly. 25							
	G.B. : 7.500	Ly. 54	G.B. : 8.000	M.M. 11							
		M.M. 3		M. 8							
			— Quelques hématies poly-chromatophiles.								

IV. — ETUDE RESPECTIVE DE CHAQUE COBAYE.

Notre première constatation à signaler est la suivante : perte de l'appétit chez les cobayes pendant toute la durée du traitement. En outre ils se « mettaient en boule » et le poil hérissé.

a) *Cobaye n° 1.* — Les coliformes ont toujours été absents. L'entérocoque est fréquent avant antibiotique et devient le principal élément de la flore à partir du troisième jour.

Au sixième jour apparaît un nouveau germe : le *Proteus*.

Staphylocoques blancs, bacilles à Gram plus et diphtérinomorphes ne sont plus retrouvés à partir du troisième jour.

Ce cobaye meurt en fin de la sixième journée du traitement. Il a maigri de 14 %.

A l'autopsie aucune lésion macroscopique n'est décelable. L'hémoculture pratiquée par ponction permet de détecter l'entérocoque. Dans le foie et la rate ce germe n'a pu être mis en évidence.

b) *Cobaye n° 2.* — Remarquons encore l'absence de coliformes. L'entérocoque dont on note la présence à chaque examen avant antibiotique augmente quantitativement dès le deuxième jour de l'expérience. Sa fréquence demeure la même pendant toute la durée de la thérapeutique.

Le *Proteus* fait son apparition dès le deuxième jour et est retrouvé à tous les examens ultérieurs.

A noter la disparition des germes suivants : staphylocoques blancs et bacilles à Gram positif sous l'action de l'auroéomycine.

Ce cobaye meurt après 9 jours de traitement, en ayant maigri de 19 %.

L'autopsie a mis en évidence un abcès hépatique qui renfermait des diplocoques prenant la coloration de Gram. L'identification a permis de déterminer la nature du germe : entérocoque. Voici les résultats des différents ensemencements pratiqués :

1° Hémoculture à partir du sang du cœur : négative.

2° Culture du foie : entérocoque.

3° Culture du contenu vésiculaire : négative.

4° L'uroculture a montré du *Proteus vulgaris* et de l'entérocoque. Un séro-diagnostic (sang prélevé quelques instants avant l'exitus) a montré l'absence d'agglutinines à l'égard d'un *Proteus* isolé des matières fécales.

c) *Cobaye n° 3.* — Ce cobaye est mort la veille de la mise en œuvre du traitement (fait déjà signalé au début du présent Chap. III).

d) *Cobaye n° 4.* — A présenté une seule fois des coliformes avant antibiotique. Ce germe n'apparaît plus par la suite. Au sujet de l'entérocoque, faisons une remarque identique à celle concernant le cobaye n° 2 (présence constante avant antibiotique — persistance après, avec même fréquence et augmentation quantitative).

Le *Proteus* n'est décelé qu'à partir du neuvième jour et persiste bien au-delà, après l'arrêt de l'auréomycine : (des examens pratiqués 15 et 18 jours après décèlent encore sa présence).

Les staphylocoques blancs disparaissent dès le premier jour du traitement et réapparaissent 15 jours après l'arrêt.

Les bacilles à Gram positif (anaérobies probables) disparaissent après 2 jours d'emploi de l'antibiotique.

Une hémoculture pratiquée 18 jours après la cessation s'est révélée négative.

OBSERVATION. — Ce cobaye a survécu.

e) *Cobaye n° 5.* — Coliformes et entérocoques présentent les mêmes variations que celles observées pour le cobaye n° 4 ci-dessus. Le *Proteus* apparaît après un seul jour d'apport de l'antibiotique et se retrouve à tous les examens ultérieurs. Les staphylocoques blancs et les bacilles à Gram positif ne sont plus décelés dès la mise en œuvre de l'auréomycine. Les corynébactéries trouvées à tous les examens de la période d'observation disparaissent dès le premier jour. Ce cobaye meurt après 8 jours de traitement. Il a maigri de 19 %.

A l'autopsie nous constatons l'hypertrophie de la vésicule biliaire.

Les cultures du sang du cœur, du foie, de la rate, montrent l'existence de *Proteus vulgaris* et de *Streptococcus fecalis*. Uroculture et biliculture ne donnent qu'un seul germe : *Streptococcus fecalis*.

V. — CONCLUSION ET DISCUSSION.

a) Nous remarquons tout d'abord que, dans le lot de 4 cobayes qui ont servi à notre expérimentation, 1 cobaye (n° 4) est demeuré indemne après administration de l'auréomycine pendant 10 jours. 3 autres cobayes sont morts au cours des expériences.

Aucun germe n'a pu être mis en évidence dans le sang du cobaye n° 4, 18 jours après l'arrêt du traitement. Ledit cobaye a survécu malgré de profondes modifications de sa flore intestinale.

Ainsi le dixième jour, du moins dans ce cas précis, ne nous paraît pas devoir être un stade irréversible de traitement pour l'espèce cobaye.

b) Les examens hématologiques que nous avons pratiqués systématiquement n'ont rien révélé d'anormal. D'où on peut conclure que l'auréomycine n'a pas d'effet toxique sur les organes hématopoïétiques.

c) Nous avons déjà signalé que trois cobayes sont morts (1, 2, 5). Leur exitus a été précédé de façon simultanée :

1° d'un amaigrissement très net pour cet ensemble (moyenne 19 % environ) ;

2° d'autre part de bouleversement de la flore microbienne intestinale.

Les corynébactéries, bacilles à Gram positif non identifiés et staphylocoques blancs disparaissent. BRISOU (1) signale la disparition totale des corynébactéries sous l'action de l'auréomycine.

Nous voyons apparaître un germe nouveau, *Proteus*, tandis que conjointement, il y aura une augmentation des entérocoques.

Les 2 germes seuls ou associés seront retrouvés dans le sang et les viscères des cobayes morts :

1° Cobaye n° 1 : dans sang et viscères : entérocoques.

2° Cobaye n° 2 : abcès hépatique à entérocoques tandis qu'hémoculture et culture de la rate sont restées négatives. Dans ce cas comme avec la terramycine, le blocage hépatique a joué son rôle de bactériopexie.

3° Cobaye n° 5 : viscères et sang renferment les 2 germes : *Proteus vulgaris* et *Streptococcus fecalis*.

Testés à l'aureomycine, 1 entérocoque et 1 *Proteus* de chaque cobaye se sont montrés résistants ; nous avons trouvé les chiffres suivants :

1° *Maximum* : *Proteus* inhibé entre 250 et 125 γ par cm^3 .

Entérocoque d° 125 et 62,5 d°

2° *Minimum* : *Proteus* et entérocoques ont leur culture inhibée entre 62,5 et 31,25 γ par cm^3 .

Quel a été le rôle du *Proteus* et de l'entérocoque dans la mort de ces 3 cobayes ?

Tout d'abord le *Proteus* est sans doute responsable de l'amaigrissement signalé pour les 3 cobayes (1, 2, 5).

Il a entraîné la mort du n° 5. Nous avons étudié au Chapitre II (Terramycine) le rôle biochimique et pathogène de cette bactérie. (RENOUX, 15 ; JANBON, 2).

Pour les cobayes 1, 2, l'entérocoque a été le seul germe trouvé. Dans le cas du n° 1 la mort nous paraît due, selon toute vraisemblance à un état septicémique.

L'exitus du n° 2 est imputable à un abcès hépatique.

CHAPITRE IV

ACTION DU CHLORAMPHENICOL

I. — INTRODUCTION.

a) Nous avons étudié l'action de la tifomycine (chloromycétine ou chloramphénicol) avec un lot de 10 cobayes, cinq de ceux-ci ont été vaccinés au préalable avec une souche d'Eberth Vi.

b) *Préparation du vaccin et vaccination.* — Culture sur gelose (boîte de Roux) de la souche d'Eberth Vi.

Après un séjour de 20 heures à l'étuve (37°) la culture est mise en suspension en eau physiologique, lavée deux fois, chauffée ensuite 1 heure à 56°, additionnée d'une goutte de formol pour 10 cm³ ; stérilité vérifiée par ensemencement. Les injections aux cobayes sont faites dans le derme ou sous la peau, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{3}{4}$, 1 cm³ de la suspension (1 milliard de germes par cm³) tous les 4 jours.

Dix jours après la dernière injection nous ponctionnons nos 10 cobayes (5 vaccinés et 5 cobayes neufs).

Le taux des anticorps est exprimé dans le tableau 9. 1 cobaye (n° 7) est mort lors de cette ponction.

Ceci étant nous avons recherché les caractères de la flore intestinale normale pendant 10 jours.

c) *Conduite du traitement.* — Nous avons administré à tous nos cobayes (9 restant) 30 mg de chloromycétine par jour et par cobaye, en 2 prises « per os », pendant 10 jours. Les deuxième et troisième jours et les huitième et neuvième jours (voir tableau 7), nous avons ajouté, à la dose précitée de tifomycine, une suspension épaisse d'une culture de 20 heures d'Eberth Vi (sur gélose) $\frac{1}{2}$ cm³ (= environ cinq millions de germes).

Les cobayes 1 et 6, pris comme témoins, n'ont pas reçu de culture d'Eberth.

II. — ASPECT ET COMPORTEMENT DES COBAYES.

Le comportement des cobayes ne s'est pas modifié en cours de traitement.

Leur appétit s'est conservé pratiquement au même niveau, sans altération.

III. — ETUDE DE LA VARIATION DU POIDS DES ANIMAUX TRAITÉS.

Nous avons représenté, au tableau 6, le graphique de la variation moyenne des poids pour l'ensemble des cobayes. Cette méthode a été adoptée, pour des raisons de simplification d'exposé du fait que le poids respectif de chaque cobaye dans le lot d'expérimentation ne présentait pas d'écart appréciable. En outre, les variations qui se sont produites sous l'effet du médicament ont été sensiblement identiques dans le temps.

L'examen de la courbe montre un amaigrissement moyen de 49 g les 4 premiers jours de l'expérimentation soit 14,4 %.

Puis après un palier jusqu'au huitième jour, nouvelle chute de 30 g dans les 3 jours qui suivent.

A partir de ce moment, l'antibiotique étant arrêté, la courbe des poids devient ascendante, et 22 jours après le début du traitement le poids moyen se stabilise autour de la valeur initiale notée au départ.

Ainsi, sous l'action de la chloromycétine la moyenne de l'amaigrissement total a été de 78 g, soit 23 %.

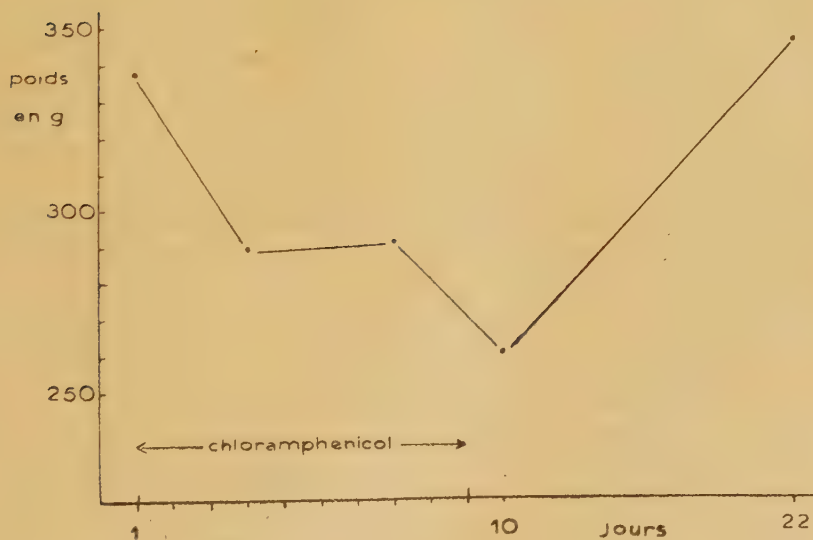


TABLEAU 6. — CHLORAMPHENICOL.

Variation moyenne des poids

IV. — MODIFICATIONS DE LA FLORE INTESTINALE AÉROBIE.

A) Vue d'ensemble sur la flore en cours de traitement :

Le tableau 7 donne les résultats.

Nous remarquons que les coliformes disparaissent très rapidement sous l'action de l'antibiotique. Deux jours après la cessation de ce dernier, ils font leur réapparition.

L'entérocoque se maintient avec très peu de variation.

Fecalis alcaligenes disparaît dès le troisième jour.

Les staphylocoques blancs accusent une diminution jusqu'au huitième jour. Leur fréquence prend ensuite une valeur ascendante.

Les corynébactéries sont éliminées peu à peu.

Les bacilles à Gram positif ne sont pas influencés par le médicament.

Au troisième et au huitième jour nous notons la présence de bacilles d'Eberth.

Le *Proteus* n'est rencontré qu'une seule fois, le quatrième jour (cobaye n° 3).

Nous nous devons de signaler un point essentiel portant sur la stérilisation des crottes des cobayes en expérimentation. Les bactéries ont diminué quantitativement et nous avons aussi constaté, fréquemment, des cultures stériles.

B) Numérotage des cobayes. Modifications de la flore chez les cobayes vaccinés et non vaccinés.

a) Numérotage des cobayes.

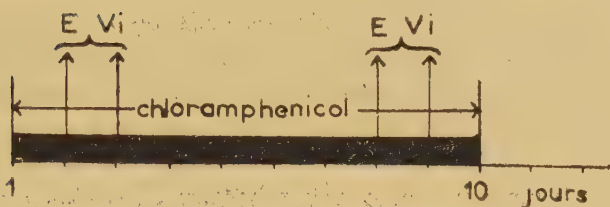
Cobayes vaccinés	Cobayes non vaccinés
(1) Ne reçoit pas Eberth Vi	(6) Ne reçoit pas Eberth Vi
(2) Reçoit Eberth Vi	(8) Reçoit Eberth Vi
(3) d°	(9) d°
(4) d°	(10) d°
(5) d°	

b) Modifications de la flore chez les cobayes vaccinés et non vaccinés.

1° Flore : pas de dissemblances sensibles dans la flore des cobayes vaccinés et non vaccinés.

TABLEAU 7

A) Conduite du traitement



B) Modification de la flore

	AVANT chloramphénicol	PENDANT CHLORAMPHÉNICOL								APRÈS 12° j.
		2° j.	3° j.	4° j.	6° j.	8° j.	9° j.	10° j.		
Coliformes	3	1	0	0	0	0	0	0	6	
Entérocoque	5	9	5	5	0	4	3	0	4	
Fecalis alcaligènes	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
B	7	7	3	4	2	1	5	5	7	
Staphylocoques } C	1	1	1	4	3	0	0	0	0	
D	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
Staphylocoque pathogène	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Tétragène	2	1	0	0	0	0	1	2	0	
Corynébactéries	3	5	1	1	1	0	0	0	0	
Bacilles à Gram +	6	7	4	7	3	7	7	6	8	
Bacille d'Eberth	0	0	3	0	0	1	0	0	0	
Protéus	0	0	0	1	0	0	0	0	0	

N. B. — a) Antibiotique administré pendant 10 jours.

b) Les chiffres placés dans les colonnes indiquent le nombre de fois où le germe a été décelé pour 10 examens.

La flore des cobayes témoins (1 et 6) est identique à celle des autres.

2° Nous avons trouvé de l'*Eberth* dans les coprocultures à la suite des inoculations effectuées les deuxième et troisième jours du traitement. Après les inoculations des huitième et neuvième jours l'*Eberth* n'a pas été décelé au cours des examens que nous avons pratiqués.

Le troisième jour, nous avons rencontré 3 fois de l'*Eberth* Vi, 2 fois chez des cobayes vaccinés (2, 4), 1 fois chez un cobaye non vacciné (9).

A l'examen du huitième jour, nous avons rencontré de l'*Eberth* Vi chez le cobaye n° 4.

3° Nous avons testé à la chloromycétine et à l'auréomycine différentes souches de germes :

- Souche d'*Eberth* Vi utilisée pour la préparation du vaccin et pour la contamination ;
- Souches d'*Eberth* Vi isolées chez le cobaye par coproculture ;
- *Proteus*.

Les résultats sont donnés par le tableau 8. Remarquons que l'*Eberth* isolé le troisième jour (cobaye n° 4) avait une résistance à la chloromycétine identique à la souche initiale. Le huitième jour, on isole à nouveau chez le même cobaye de l'*Eberth* beaucoup plus sensible à cet antibiotique.

V. — SÉROLOGIE.

Le tableau 9 montre que les anticorps anti-Eberth Vi ont disparu sous l'action de la chloromycétine appliquée pendant 10 jours.

VI. — HÉMOCULTURES.

Les hémocultures pratiquées 14 jours après la fin du traitement, ont été toutes négatives.

VII. — OBSERVATIONS PARTICULIÈRES CONCERNANT LES COBAYES.

1° Cobaye n° 2. — 12 jours après la fin du traitement, son poids était revenu à sa valeur initiale. A sa mort, 6 jours plus tard, il avait maigri de 55 g, soit 17 %.

A l'examen macroscopique le poumon était congestif : ce cobaye

TABLEAU 8

Test aux antibiotiques

	CHLOROMYCETINE	AUREOMYCINE
Eberth Vi Souche contaminatrice	3,9 — 1,95	7,8 — 3,9
Cobaye IV B. <i>Eberth</i> (3 ^e jour)	3,9 — 1,95	7,8 — 3,9
Cobaye IV B. <i>Eberth</i> (8 ^e jour)	1,95 — 0,97	3,9 — 1,95
Cobaye IX B. <i>Eberth</i> (3 ^e jour)	1,95 — 0,97	3,9 — 1,95
Cobaye VI Protéus	62,5 — 31,25	62,5 — 31,25
Cobaye X Staphylocoque citrin	n'a pas poussé à 0,97	1,95 — 0,97

N.B. — 1^o Méthode des dilutions progressives.

2^o Le premier chiffre indique la dose en γ par cm³ pour laquelle la culture est inhibée. Le deuxième chiffre indique la dose pour laquelle le germe pousse.

TABLEAU 9

	SERO-AGGLUTINATION		HÉMO-CULTURE (Résultats après 5 jours d'étuve)
	ANTIGÈNE EBERTH VI		
	Avant chloramphénicol	Après chloramphénicol	
Cobaye N° 1	1/160°	0	0
— N° 2	1/40°	0	Pas assez de sang pour hémoculture
— N° 3	1/160°	0	0
— N° 4	1/80°	0	0
— N° 5	1/160°	0	0
— N° 6	0	+	+
— N° 8	0	0	0
— N° 9	0	0	0
— N° 10	0	0	0

REMARQUE. — La prise de sang pour hémoculture et sero-diagnostic a été pratiquée 14 jours après cessation du traitement.

a été ponctionné plusieurs pour l'hémoculture.

La culture du sang du cœur a mis en évidence du *Proteus Rettgéri* et de l'entérocoque. Le foie n'hébergeait que de l'entérocoque.

Les cultures de la rate et de l'urine étaient négatives.

2° *Cobaye n° 6*. — Ce cobaye est mort 5 jours après la fin du traitement.

Il avait maigri de 30 %. C'est d'ailleurs le seul cobaye qui, à partir du onzième jour, n'a pas suivi la courbe de poids signalée au début du titre III du présent chapitre IV (tableau 6).

L'autopsie n'a montré aucune lésion macroscopique.

Les cultures du sang du cœur, du foie et de la rate mirent en évidence de l'entérocoque, tandis que l'urine contenait de l'*Escherichia coli* et de l'entérocoque.

CONCLUSIONS DU CHAPITRE IV.

A) Sous l'action du médicament les cobayes ont maigri de 23 % (moyenne) pour revenir — à très peu de différence près — à leur poids initial douze jours après l'arrêt de la thérapeutique. Notons que deux cobayes sont morts des suites de l'expérimentation. Ainsi, la proportion de survie est approximativement de 8/10.

Nous avons observé la stérilisation progressive des selles des cobayes, sans de grandes modifications de la flore. Les bacilles à Gram négatif (coliformes et *Fecalis alcaligènes*) disparaissent pour réapparaître dès la cessation de l'antibiotique ; signalons que le *Proteus* n'a été décelé qu'une seule fois.

B) *Du point de vue flore*. — Aucune différence n'a été constatée entre cobayes vaccinés et non vaccinés.

Après contamination, nous avons retrouvé aux divers examens coprologiques effectués des bacilles d'Eberth dans les deux séries. Ce germe isolé par deux fois chez le même cobaye et testé à la chloromycétine a présenté le phénomène suivant : augmentation de la sensibilité à cet antibiotique (voir tableau 8).

C) *Effets sur le pouvoir agglutinant du sérum*. — Nous avons constaté la négativation du taux des agglutines anti-Eberth Vi (voir tableau 9) ; signalons que les avis de divers auteurs sont partagés au sujet des effets du chloramphénicol sur les anticorps sériques au cours des fièvres typho-paratyphiques (LEVADITI, 16).

CONCLUSION

Ayant examiné l'action de chaque antibiotique, faisons un bilan récapitulatif et succinct de nos conclusions.

I. — HÉMATOLOGIE.

- a) L'auréomycine ne modifie pas le milieu sanguin des cobayes.
- b) La terramycine et la chloromycétine ne sont pas, eux aussi, toxiques pour le système hématopoïétique (PIAN, 17 ; SMADEL, 18).

II. — EXITUS DES COBAYES. MODIFICATIONS SURVENUES DANS LA FLORE.

a) *Exitus*. — A a été précédé, dans les 3 thérapeutiques, d'amai-grissement (plus ou moins important).

La proportion des morts enregistrés (rapportée à 10) est de :

- Terramycine 8/10
- Auréomycine 8/10
- Chloromycétine 2/10

b) *Modifications survenues dans la flore*.

1° Aux isollements, augmentation du nombre de colonies diverses avec la terramycine et l'auréomycine et stérilisation plus ou moins complète avec la chloromycétine.

2° Les coliformes sont inhibés dans des délais de temps variables et réapparaissent à la fin du traitement (exception faite pour la terramycine).

Le *Proteus* apparaît sous l'action de la terramycine et de l'auréomycine.

Avec la chloromycétine, ce même germe est décelé très rarement (1 seule fois) aux différents examens.

L'entérocoque semble avoir subi, en général, une certaine exaltation.

III. — SÉRO-AGGLUTINATION.

1° Nous n'avons pu mettre en évidence, dans le sérum, des anticorps agglutinants pour le *Proteus* et l'entérocoque.

2° Sous l'action du chloramphénicol, nous avons observé la disparition des agglutinines obtenues par vaccination.

Nous ne nous dissimulons pas les lacunes de notre travail :

- notre expérimentation n'a porté que sur un nombre réduit d'animaux ;
- seule la flore aérobie a été étudiée ;
- les proportions relatives des différents germes n'ont pas été déterminées, ce qui aurait nécessité de très nombreuses numérations après isolement de chaque espèce microbienne, travail hérissé de difficultés, pouvant entraîner d'ailleurs des erreurs considérables ;

Nous aurions pu, par contre, établir une comparaison entre le pouvoir des antibiotiques par voie orale, et parentérale. Le défaut des produits injectables nous a arrêté.

Cependant des résultats obtenus nous pouvons conclure que l'action des antibiotiques se révèle par des caractères généraux communs : le comportement des cobayes au traitement est dans l'ensemble identique, et leur flore microbienne intestinale est toujours modifiée. Il ne semble pas y avoir de variations hématologiques. En fait, si l'on compare les résultats obtenus avec chaque antibiotique, on constate une diversité d'action :

- les animaux maigrissent et meurent en proportions variables ;
- la flore microbienne est plus ou moins modifiée qualitativement suivant l'antibiotique utilisé.

Nous n'avons pas toujours obtenu les mêmes résultats que d'autres expérimentateurs ont rapporté : (CARRÈRE, 6 - RENOUX, 15). Les divergences notables peuvent en partie s'expliquer par les conditions biologiques différentes : animaux considérés, rôle de l'alimentation, possibilités de contamination microbienne alimentaire. Constatations qui soulignent mieux encore les difficultés du problème, trop d'inconnues demeurent, seuls quelques facteurs entrant en jeu ont été mis en relief.

Un fait demeure, les antibiotiques, même à priori non toxiques pour l'organisme ne sont pas entièrement inoffensifs, tout au moins pour certains sujets, dont nous ignorons tout des conditions physiologiques, en particulier du rôle de leur flore microbienne intestinale qui n'est pas négligeable.

Nous ne voudrions pas paraître conseiller les praticiens avertis, nous basant sur le résultat de ce modeste travail, cependant il nous paraît nécessaire d'attirer l'attention sur les dangers des antibiotiques utilisés sans précaution préalable. Tout au moins, quand il n'y a pas d'urgence, il nous paraît nécessaire, sinon indispensable de faire tester le microbe en cause et aussi de demander un test d'ensemble de la flore bactérienne intestinale aux antibiotiques quand la voie orale sera choisie pour leur administration.

Il faudra ne pas oublier le danger que présentent les microbes comme les *Proteus* et les staphylocoques, et, en conséquence demander leur détection dans les matières fécales, signe d'alarme.

Enfin, peut-être, pourrait-on prévenir les accidents carentiels par une vitaminothérapie à base d'aneurine en particulier.

BIBLIOGRAPHIE

1. J. BRISOU et A. ARDISSON. — Flore intestinale des sujets traités par antibiotiques.
Ann. Inst. Past., 1952, 82, 603.
2. JANBON, BERTRAND, SALVAING, ROUX. — La flore fécale en cours de traitement par la terramycine.
Montpellier Médical 1952, tomes 41-42, n° 3.
3. JANBON, BERTRAND, A. BERTRAND. — *Soc. Méd. Biol. Montpellier et Languedoc*, 2 déc. 1949.
4. ANDRIEU, MONNIER. — *Concours Méd.*, 1950, 72, 1901.
5. SOREL. — *Soc. Méd. Toulouse*, oct. 1949.
6. L. CARRÈRE et J. ROUX. — Action de la terramycine sur la flore intestinale aérobie du cobaye et du chat.
Ann. Inst. Past., 1951, 81, 352.
7. P. GIROUD et S. TANNENBAUM. — *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, 1937, 26, 671.
8. J. BRISOU. — Microbisme sélectionné et substitué. *Presse Méd.*
19 mars 1952.
9. M. COHENDY. — *Ann. Inst. Past.*, 26, 106.

10. MECHTNIKOFF, WEINBERG. — *Ann. Inst. Past.*, 23, 958.
 11. M. HAMBURGER et J.-R. BERMAN. — The replacement of streptomycin resistant coliform bacteria in the stool by streptomycin sensitive variants during and following the cessation of streptomycin therapy.
J. Clin. surv., 1950, 29, 630.
 12. GOCKE Thomas. — In vitro studies on terramycin.
Ann. of the N. Y. Acad. of Sciences, 1950, 53, 2, 297.
 13. DI CAPRIO, L.-A. RANTZ. — Effets of terramycin on the bacterial flora of the bowel in man.
Archives of inter Medecin, 1950, 86, 5, 649.
 14. DUMONT. — Bactéries de l'intestin. *Paris Méd.*, 22 nov. 1930.
GARNIER, SIMON. — Passage dans le sang de microbes intestinaux. *Soc. de Biol.*, 1^{er} juin 1907, p. 1013.
ROGER. — Bactéries de l'intestin. *Presse Méd.*, 12 nov. 1913.
GARNIER, SIMON. — Infection du sang par bactéries de l'intestin.
Presse Méd., 3 juillet 1909.
BASSET, CARRÉ. — Conditions dans lesquelles la muqueuse digestive est perméable aux microbes intestinaux.
Soc. de Biol., 18 mai 1907, 27 juillet 1907.
CALMETTE. — Sur les conditions dans lesquelles la muqueuse est perméable aux poussières inertes et aux microbes.
Soc. de Biol., 8 juin 1907, p. 1050.
 15. G. RENOUX. — Traitement de la brucellose chez le cobaye.
Ann. Inst. Past., 1951, 81, 548.
 16. LEVADITI. — Le chloramphénicol et ses applications thérapeutiques. *J.-B. Baillière*, édit., Paris, p. 133.
 17. PIAN. — Propriétés pharmacologiques de la terramycine.
France Méd., juillet 1951.
 18. SMADEL. — Cité par Levaditi dans « Le chloramphénicol », p. 161.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
MÉTHODE D'EXPÉRIMENTATION	13
ACTION DE LA TERRAMYCINE	17
ACTION DE L'AURÉOMYCINE	27
ACTION DU CHLORAMPHÉNICOL	35
CONCLUSION	44
BIBLIOGRAPHIE	47

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre:

*Modifications de la flore
aérobie du cobaye sous l'action
microbienne intestinale
de divers antibiotiques.*

par FRANÇOIS MAURY.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 25 juin 1952.

Le Professeur,
CARRERE.

Vu:

Montpellier, le 30 juin 1952.

Le Doyen,
GIRAUD.

Vu et permis d'imprimer:

Montpellier, le 1^{er} juillet 1952.

Le Recteur,
GUILLON.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises
dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées
comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approba-
tion, ni improbation.

